

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類 A61K 38/05, 38/06, 47/14, 9/48, 9/107	A1	(11) 国際公開番号 WO99/53941 (43) 国際公開日 1999年10月28日(28.10.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/02006 (22) 国際出願日 1999年4月15日(15.04.99) (30) 優先権データ 特願平10/104993 1998年4月15日(15.04.98) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 塩野義製薬株式会社(SHIONOGI & CO., LTD.)(JP/JP) 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 杉田勝二(SUGITA, Katsuji)(JP/JP) 〒535-0021 大阪府大阪市旭区清水3-9-11 Osaka, (JP) 佐藤準人(SATO, Norihito)(JP/JP) 〒554-0002 大阪府大阪市此花区伝法6-3-1-604 Osaka, (JP) 吉川剛兆(YOSHIKAWA, Takanori)(JP/JP) 〒651-1233 兵庫県神戸市北区日の峰3-3-13 Hyogo, (JP) (74) 代理人 弁理士 山内秀晃(YAMAUCHI, Hideaki) 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 特許部 Osaka, (JP)		(81) 指定国 JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE) 添付公開書類 国際調査報告書
(54)Title: ORAL PREPARATIONS CONTAINING TRH DERIVATIVES (54)発明の名称 TRH誘導体含有経口投与製剤 (57) Abstract Preparations for the oral administration of TRH derivatives characterized by containing the TRH derivatives, medium-chain triglycerides and, if desired, lecithin. Use of these preparations makes it possible to improve the oral absorbability of the TRH derivatives thereby elevating the bioavailability thereof.		

(57)要約

本発明は、T R H誘導体、中鎖脂肪酸トリグリセリドおよび所望によりレシチンを含むことを特徴とする、T R H誘導体の経口投与製剤を提供する。本製剤を用いれば、T R H誘導体の経口吸収性を改善してバイオアベイラビリティを向上させることができる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア 共和国	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モリタニア	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IT	イタリア	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	JP	日本	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KG	キルギスタン	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KR	韓国	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク						

明細書

T R H誘導体含有経口投与製剤

技術分野

- 5 本発明は、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(thyrotropin releasing hormone ; 以下「T R H」と略称する) またはその誘導体を含む経口投与製剤に関する。

背景技術

- T R Hは、視床下部から発見されたホルモンで、その構造は、L-ピログルタ
10 ミル-L-ヒスチジル-L-プロリンアミド (p-Glu-His-Pro-NH₂) である。T R Hは、下垂体における甲状腺刺激ホルモンやプロラクチンの
放出促進作用のみならず、中枢神経系に作用して様々な薬理作用を発現すること
が知られている (Medical Topics Series, 神経ペプチド'91, メディカルレビュー
社)。また中枢神経系への作用を増強した T R H誘導体も、その構造は一般に T
15 R H同様、3つのアミノ酸又はその誘導体から構成されており、その多くは分子
量が約370~430程度のものであり、例えば以下の文献に記載されている [J.
Med. Chem, 33, 2130-2137 (1990) および特開昭61-33197号 (例: タルチ
レリン; T A-0910) ; Biomedical Research 14 (5) 317-328 (1993) および
Z A 7 5 0 5 9 5 6 (例: モンチレリン; C G 3 7 0 3) ; Arzneim.-Forsch/Drug
20 Res., 39, 297-303 (1989) および特開昭56-8354号 (例: ポサチレリン; R
G H 2 2 0 2) ; Eur. J. Pharmacol. 276, 177-182 (1995) および特開平3-23
6397号 (例: J T P-2942) ; 特公平2-36574号 (例: 1-メチ
ル-L-4, 5ジヒドロオロチル-L-ヒスチジル-L-プロリンアミド) ; 特
開昭52-116465 (例: 2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-L-5
25 -フランカルボニル-L-ヒスチジル-L-プロリンアミド) ; 特公平3-23
6397 (例: (1S,2R)-2-メチル-4-オキソシクロペンチルカルボニ
ル-L-ヒスチジル-L-プロリンアミド) ; 特公昭59-36612 (例: オ
ロチル-L-ヒスチジル-L-プロリンアミド) ; Eur. J. Pharmacol., 271, 357

(1994) (例: T R H - S R) ; 特開昭 5 2 - 3 0 8 0 号 ; Eur. J. Pharmacol. 277, 63-69 (1995) および 特開昭 6 0 - 2 7 9 8 2 号 (例: アゼチレリン ; Y M 1 4 6 7 3) ; 特開昭 6 0 - 2 3 3 2 6 号 (例: D N 1 4 1 7) ; 特開昭 6 2 - 2 3 4 0 2 9 号 ; 特開昭 5 6 - 8 3 5 4 号 ; W O 9 6 / 1 1 2 0 9 号 ; W O 9 8 / 0 8 8 6 7 号等] 。

ところでこれら T R H またはその誘導体 (以下、両者を総称して単に T R H 誘導体ともいう) は、一般に消化管内酵素に対する安定性は高いものの、水溶性が高い等の理由から消化管からの吸収性が乏しい。実際、例えばタルチレリン (T A - 0 9 1 0) について、ラット経口投与時のバイオアベイラビリティが 3 . 9 % の低い値として報告されている (薬物動態 12 (5) 460-474 (1997))。従って、ほとんどの T R H 誘導体は、経口剤としてではなくやむなく注射剤として開発または使用されている。また T R H は、例えば脊髄小脳変性症の運動失調に対して有効性が認可されているが、経口吸収性の問題から、本疾患患者は連日通院して注射による治療が必要である。しかし、歩行障害を主症状とする脊髄小脳変性症の患者にとって、連日の通院による投薬は社会生活上困難を伴い、臨床現場からは経口剤の開発が望まれている。

このような状況下、T R H 誘導体の経口剤としては、例えば、ポリカルボン酸やオキシカルボン酸を配合した製剤 (特開昭 6 0 - 2 3 3 2 6 号) 等が報告されているが、さらに別タイプの経口剤の開発が要望されている。

一方、特開平 1 - 2 5 7 1 5 号には、消化管内酵素に対して易分解性のエステル類、アミド類を中鎖脂肪酸トリグリセリドに溶解又は懸濁させることにより、該酵素分解を抑制した経口剤が記載されている。また特開平 8 - 9 2 0 8 8 号には、難水溶性薬物であるジヒドロチエノピリジン誘導体に対して、中鎖脂肪酸トリグリセリドおよびレシチンを配合して溶解性を改善し、吸収性を向上させた経口剤が記載されている。さらに W O 8 8 / 7 8 7 1 号には、レシチンを含有する経皮的または経粘膜的な投与に適合する医薬組成物が記載されている。しかしこれらの文献中には、T R H 誘導体の経口吸収性の改善方法についてなんら具体的な記載はない。また一般に薬物の経口吸収性には、水溶解性や消化管内酵素に対

する安定性など種々の物性が関与しており、当業者といえども特定薬物の経口吸収性の改善方法は個々の物性に鑑み鋭意検討して始めて明らかになる類いのものであり、T R H誘導体の経口吸収改善についても上記文献等から示唆されるものではない。

5

発明の開示

本発明者らはT R H誘導体の経口吸収性を改善する方法について種々検討した結果、中鎖脂肪酸トリグリセリドとの併用が非常に好ましいことを見出した。さらに、中鎖脂肪酸トリグリセリドにレシチンを組み合わせ経口投与すれば、T R H誘導体の経口吸収性が改善されることも見出し、以下に示す本発明を完成した。

10

(1) 主薬としてL-ピログルタミル-L-ヒスチジル-L-プロリンアミド又はその誘導体、及び中鎖脂肪酸トリグリセリドを含有することを特徴とする経口投与製剤。

(2) さらにレシチンを含有する、上記(1)記載の製剤。

15

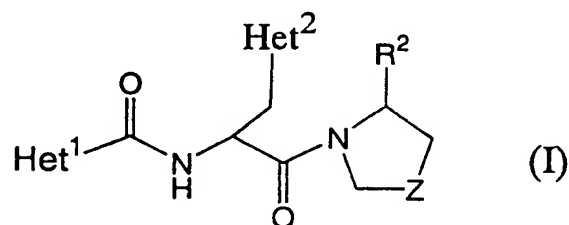
(3) レシチンが大豆レシチンである、上記(2)記載の製剤。

(4) 中鎖脂肪酸トリグリセリドを、主薬に対して1~200倍(重量比)含有する、上記(1)記載の製剤。

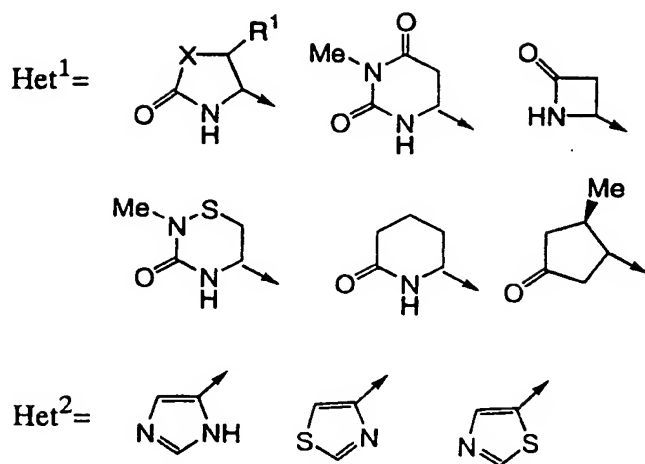
(5) レシチンを、主薬に対して0.1~10倍(重量比)含有する、上記(2)記載の製剤。

20

(6) 主薬が式：



(式中、H e t¹、H e t²はそれぞれ以下に示すいずれかの基を表し



(R¹は水素またはアルキル；XはCH₂又はO)；

ZはCH₂またはS；

R²はアルキル、-CH₂OR³、-CONHR⁴、-COOR⁵又は-CN (R³、

- 5 R⁴及びR⁵は、それぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル又は置換されていてもよいアラルキル)を表す)で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの水和物である、上記(1)記載の製剤。

- (7) 中鎖脂肪酸トリグリセリドおよびレシチンを含有しない製剤と比較した場合に、レセルピン前処理マウスに経口投与後の体温上昇速度が約2倍以上である、
10 上記(1)～(6)のいずれかに記載の製剤。

(8) 中鎖脂肪酸トリグリセリドおよびレシチンを含有しない製剤と比較した場合に、ラットでのバイオアベイラビリティが約30倍以上である、上記(1)～(6)のいずれかに記載の製剤。

- 15 本製剤の主薬であるTRH誘導体としては、例えば前記式(I)で示される化合物(I)を含めて、前記文献等に記載の種々のTRH誘導体が例示される。

- 化合物(I)中、R¹およびR²におけるアルキルは、それぞれ独立して直鎖または分枝状の炭素数1～10のアルキルを包含し、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、
20 ノナニル、デカニル等が例示されるが、好ましくは炭素数1～5のアルキルであ

り、より好ましくはメチルである。

R³、R⁴およびR⁵におけるアルキルは、直鎖または分枝状の炭素数1～16のアルキルを包含し、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、ノナニル、デカニル、ウンデカニル、ドデカニル、トリデカニル、テトラデカニル、ペンタデカニル、ヘキサデカニル等が例示されるが、好ましくは炭素数1～5のアルキルであり、より好ましくはメチル、エチル、プロピル等である。該アルキルは、ハロゲン（例：F、Cl、Br、I）、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシル、ニトロ等の置換基によって置換されていてもよい。

10 R³、R⁴およびR⁵におけるアラルキル（例：ベンジル、フェネチル等）は、上記アルキルの場合と同様の置換基によって置換されていてもよい。

これらは、製薬上許容される塩を形成していてもよく、例えば酸付加塩（例：酒石酸、シュウ酸、フマル酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、オレイン酸、パルミチン酸、酢酸、塩酸、硫酸等）等が例示される。

15 本製剤におけるTRH誘導体の含有量は、通常、製剤全体に対して約0.1～20重量%、好ましくは約0.5～20重量%、より好ましくは約1～10重量%である。

中鎖脂肪酸トリグリセリドとしては、好ましくは各脂肪酸の炭素数が8～12のものであり、例えばODO（日清製油）、ミグリオール（ミツバ貿易）、バナセート（日本油脂）、ココナード（花王）、ミリトールGM（ヘンケル白水）、T.C.G.（高級アルコール工業）、サンファットMCT-6（太陽化学）、アクター（理研ビタミン）等が例示される。中鎖脂肪酸トリグリセリドの含有量は、製剤全体に対して、通常、約50～99重量%、好ましくは約80～99重量%、より好ましくは約90～98重量%である。また主薬に対して通常、重量比で約20 25 1～200倍、好ましくは約5～100倍、より好ましくは約10～50倍、さらに好ましくは約20～30倍である。中鎖脂肪酸トリグリセリドの含有量が多すぎると、主薬濃度が低くなって所望の薬理効果が得られない恐れがあり、一方、含有量が少なすぎると十分な経口吸収が達成されないの、やはり所望の薬理効

果が得られない。

本製剤においてT R H誘導体の経口吸収性をよりいっそう高めるためには、レシチンの添加が好ましい。レシチンとしては、天然の卵黄レシチン、大豆レシチンおよびそれらの水添レシチンや合成のホスファチジルコリン等が例示されるが、
5 好ましくは大豆レシチンである。レシチンを添加する場合その含有量は、製剤全体に対して、通常、約0.1～20重量%、好ましくは約0.5～15重量%、より好ましくは約1～10重量%である。また主薬に対して通常、重量比で、約0.1～10倍、好ましくは約0.5～5倍、より好ましくは約1～3倍である。本製剤においてレシチンは溶解状態にあることが好ましい。レシチンの含有量が多すぎると、レシチンが中鎖脂肪酸トリグリセリドに溶解せずに薬物の吸収性を逆に妨害する恐れがある。
10

本製剤の形態は、例えば、液剤、散剤、軟カプセル剤、硬カプセル剤、錠剤、顆粒剤等であるが、好ましくは散剤、硬カプセル剤等である。また中鎖脂肪酸トリグリセリド（好ましくはODO）とレシチンを組み合わせてなるW/O型エマルジョンの形態であってもよい。
15

本製剤は所望により、賦形剤（乳糖、デンプン、結晶セルロース等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース等）、崩壊剤（CMC-Na、CMC-Ca等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、溶解補助剤（クエン酸トリエチル、トリアセチン等）、吸収促進剤（ポリカルボン酸、オキシカルボン酸等）、安定化
20 剤、可溶化剤、懸濁化剤、分散剤等の医薬品添加物を含有し得る。

本製剤の製造法は特に限定されないが、通常、主薬を中鎖脂肪酸トリグリセリドに溶解又は懸濁させればよい。得られた懸濁液等を用いて散剤にすることも可能であり、またそれらをカプセル充填してもよい。

投与量は疾患の状態や年齢、投与ルート等によって異なるが、通常、成人に対して主薬として、約0.1～100 mg/日、好ましくは約1～20 mg/日の範囲内である。
25

本製剤においては、主薬に対して中鎖脂肪酸トリグリセリドを併用することにより経口吸収性が改善され、実際、ラット、犬、マウス等各種動物におけるバイ

オアベイラビリティーの改善が確認された。その改善効果は、実際の薬効面においても現れており、例えば、レセルピンで前処理したマウスに対して本製剤を経口投与した場合には、中鎖脂肪酸トリグリセリド無添加の生理食塩水や注射用蒸留水等に溶解させた製剤と比較して、投与後、直腸温度の急速な上昇が認められた。本製剤を投与した場合の該温度上昇速度は、投与後約2時間までにおいて、中鎖脂肪酸トリグリセリド無添加製剤の場合と比べて約2倍以上であった。しかもその温度上昇効果は、投与後2時間以降も急速に低下することなくある程度持続し、投与後約7時間後における温度値も、該無添加製剤とほぼ同レベルを維持していた。

さらに本製剤において、レシチンを中鎖脂肪酸トリグリセリドに対して極少量添加するだけで、バイオアベイラビリティーが一段と改善され、実際、ラットにおいては、対照製剤と比較して30～40倍の改善効果が認められた。

これらの事実からも明らかなように、本製剤は以下の特徴を有する。

- (1) 主薬の少量投与でも、即効的に効率よく薬効を発揮する。
- (2) 薬効の持続化が達成される。
- (3) 経口投与が可能であるので、注射剤のような苦痛なく投与ができ、また患者の自宅療法も可能。

図面の簡単な説明

図1は、試験例3において行ったレセルピン前処理マウスにおけるTRH誘導体経口投与後の体温上昇効果を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

以下に試験例、実施例を挙げて本発明を詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

試験例1

TRH誘導体の生物学的利用率 (Bioavailability) を比較するために、頸静脈カニューレーションを施したラット (s l c w i s t a r 系、11週齢、雄、体重

250～260 g, N=4) に、以下に示す各被験化合物を各処方で、10 mg / rat の量、絶食下、経口投与した。投与後経時的に採血し、血漿分離後、血漿中の未変化体濃度を以下に示すHPLC法により定量した。結果を表1に示す。

[HPLC法]

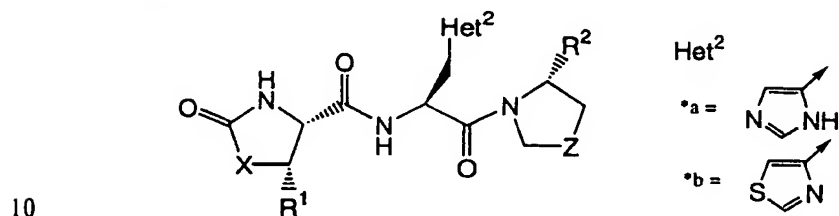
5 カラム：YMC Pack AM-302 4.6 mm I. D. × 150 mm

移動相：PIC B-5 / MeCN = 83 / 17

流速：1.0 ml / min.

検出：UV = 200 nm

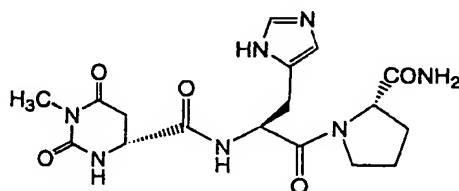
[被験化合物]



	X	Het ²	Z	R ¹	R ²
TRH	C	*a	C	H	CONH ₂
化合物 A	O	*b	C	Me	CONH ₂
15 化合物 B	O	*b	S	Me	CONH ₂
化合物 C	O	*b	C	Me	CN
化合物 D	O	*b	C	Me	Me (Me = メチル)

(注) 上記各化合物は、WO 98 / 08867 号に記載されている。

20 化合物 E



[処方]

対照例 1 (水溶液)

被験化合物 10 mg を注射用蒸留水 1 ml に溶解させた。

本製剤 1 (ODO懸濁液)

被験化合物 10 mg を ODO-C (日清製油) 240 mg に添加し、超音波照射後、マグネチックスターラーで攪拌して均一に分散させた。

本製剤 2 (大豆レシチン添加 ODO 懸濁液)

大豆レシチン (ツルレーシチン工業社製、SLP-ホワイト SP) 12.5 mg を ODO-C (日清製油) 227.5 mg に溶解させる。この溶液に被験化合物 10 mg を加えて、超音波照射後、マグネチックスターラーで攪拌して均一に分散させた。

(表 1)

経口投与後の Bioavailability 評価 (0 - 6 時間, %) Mean ± S.D.

製剤	TRH	A	B	C	D	E
対照例 1	0.1 ± 0.2	0.0 ± 0.0	0.7 ± 0.8	0.0 ± 0.0	3.4 ± 1.4	0.9 ± 0.3
15 本製剤 1			3.4 ± 1.0			
本製剤 2	3.4 ± 2.3	6.5 ± 1.7	25.5 ± 21.1	4.1 ± 3.5	13.2 ± 4.1	33.7 ± 24.9

(注) Bioavailability は、別途実施した静注実験の時の AUC を基準に投与量を補正して算出した絶対的生物学的利用率を表わす。

対照例 1 の処方比べて、本製剤 1 では、TRH 誘導体の吸収性が約 5 倍に改善された。またレシチンを添加した本製剤 2 ではさらに吸収性が改善され、TRH で約 30 倍、TRH 誘導体では最高約 40 倍の吸収改善効果が認められた。

試験例 2

ビーグル犬 (体重 9 ~ 11 kg (平均 10.4 ± 0.7 kg), OMK 産雄性 (N = 4) と雌性 (N = 2) の計 6 頭) に、上記被験化合物を以下の処方で、10 mg/kg の量、絶食下、水 25 ml と共に経口投与した。一定時間経過後に前肢静脈より採血し、血漿分離後、血漿中の未変化体濃度を上記 HPLC 法により定量した。

結果を表 2 に示す。

[処方]

本製剤 3 (大豆レシチン添加 O D O 懸濁液)

大豆レシチン (ツルーレシチン工業社製、S L P - ホワイト S P) 1 0 0 m g
5 を O D O - C (日清製油) 1 8 0 0 m g に溶解させる。この溶液に、被験化合物
1 0 0 m g を加えて、超音波照射後、マグネチックスターラーで攪拌して均一に
分散させた。

(表 2)

経口投与後の Bioavailability 評価 (0 - 6 h r , %) Mean ± S . D .

10	製剤	化合物 B	化合物 C	化合物 D
	本製剤 3	19.4 ± 13.0	11.4 ± 3.5	42.4 ± 12.0

(注) Bioavailability は、別途実施した静注実験の時の A U C を基準に投与量を
補正して算出した絶対的生物学的利用率を表わす。

15 試験例 3

レセルピン前処置したマウス (s l c d d Y, 体重 3 0 ~ 3 5 g, N = 5) に、
化合物 A を以下に示す処方で、0.2 μ mol/k g となるように非絶食下で経口投与
(約 0.2 m l) した。経時的に直腸体温を測定し、体温上昇を薬理効果の指標と
した。

20 [処方]

対照例 2 (生理食塩水溶液)

化合物 A 0.7 m g を生理食塩水 1 0 m l に溶解させた。

本製剤 4 (O D O 懸濁液)

O D O 溶液 1 0 m l に化合物 A を 0.7 m g 加えて超音波照射後、マグネチック
25 スターラーで攪拌して均一に分散させた (レシチン含まず)。

図 1 に結果を示す。対照例 2 の処方 (—■—) では体温上昇が生理食塩水投与
時 (—▲—) とほぼ同じ傾向であるのに対し、本製剤 4 (—●—) では投与直後
より急速な体温上昇が認められた。

実施例 1

前記化合物 A 10 g、パナセート 800 (日本油脂製) 100 g および大豆レシチン 10 g を、マグネチックスターラーで十分に混合攪拌して懸濁液を得る。

5 実施例 2

前記化合物 B 15 g、ミグリオール (ミツバ貿易) 200 g および大豆レシチン 15 g を、マグネチックスターラーで十分に混合攪拌して懸濁液を得る。この懸濁液を常法に従ってカプセル機で充填し、軟カプセル剤を得る。

実施例 3

- 10 前記化合物 C 20 g、ODO-C (日清製油) 400 g および大豆レシチン 30 g を、マグネチックスターラーで十分に混合攪拌して懸濁液を得る。この懸濁液を常法に従ってカプセル機で充填し、硬カプセル剤を得る。

実施例 4

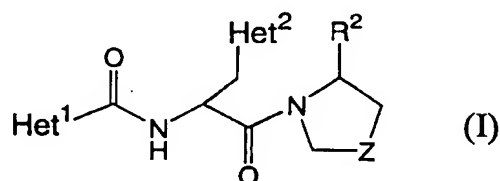
- 15 前記化合物 D 10 g、ココナード (花王) 200 g および大豆レシチン 10 g を、マグネチックスターラーで十分に混合攪拌して懸濁液を得た。この懸濁液にシリカ (カープレックス #80, シオノギ) を添加して散剤を調製し、カプセル機で充填し硬カプセル剤を得た。

産業上の利用可能性

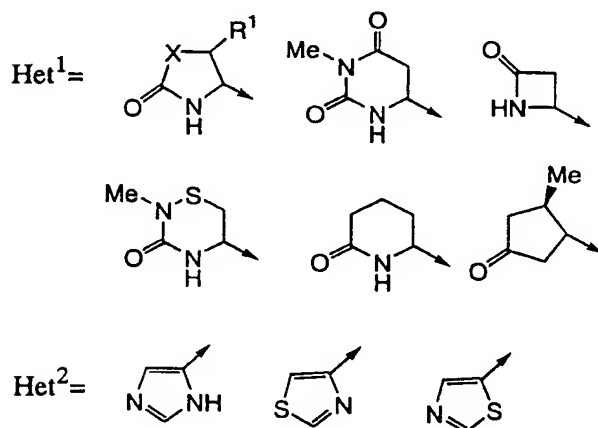
- 20 中鎖脂肪酸トリグリセライドを含有する本製剤を用いることにより、TRH誘導体の経口吸収性が改善され、その結果、バイオアベイラビリティーが著しく向上した。さらに少量のレシチンを添加することで、バイオアベイラビリティーがよりいっそう改善された。なお、中鎖脂肪酸トリグリセライドの変わりに、高級脂肪酸である大豆油や小麦胚芽油等も用いて同様に経口吸収性を調べたが、
25 な改善効果は認められず、むしろ薬効の低減が認められた。一般に TRH 誘導体は消化管内酵素に対する安定性が高いことから、本発明による経口吸収の改善は、TRH 誘導体の消化管粘膜透過性そのものを向上させた結果であると考えられる。

請求の範囲

1. 主薬としてL-ピログルタミン-L-ヒスチジル-L-プロリンアミド又はその誘導体、及び中鎖脂肪酸トリグリセリドを含有することを特徴とする経口投与製剤。
2. さらにレシチンを含有する、請求項1記載の製剤。
3. レシチンが大豆レシチンである、請求項2記載の製剤。
4. 中鎖脂肪酸トリグリセリドを、主薬に対して1～200倍（重量比）含有する、請求項1記載の製剤。
5. レシチンを、主薬に対して0.01～10倍（重量比）含有する、請求項2記載の製剤。
6. 主薬が式：



（式中、Het¹、Het²はそれぞれ以下に示すいずれかの基を表し



（R¹は水素またはアルキル；XはCH₂又はO）；

ZはCH₂またはS；

R²はアルキル、-CH₂OR³、-CONHR⁴、-COOR⁵又は-CN（R³、

R⁴及びR⁵は、それぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル又は置換されていてもよいアラルキル) ;

Me はメチルを表す)

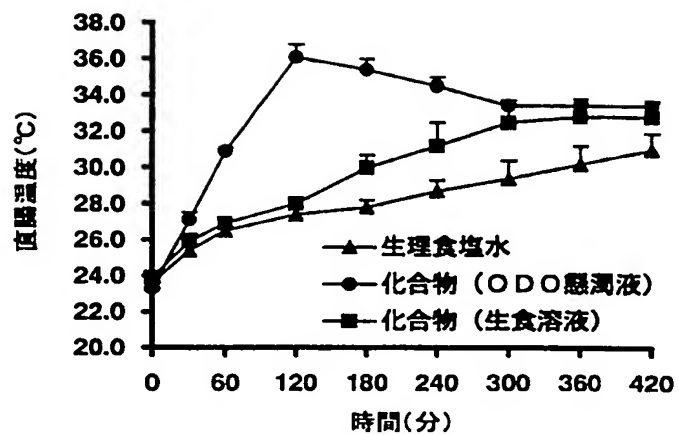
5 示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの水和物である、請求項 1 記載の製剤。

7. 中鎖脂肪酸トリグリセリドおよびレシチンを含有しない製剤と比較した場合に、レセルピン前処理マウスに経口投与後の体温上昇速度が約 2 倍以上である、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の製剤。

10 8. 中鎖脂肪酸トリグリセリドおよびレシチンを含有しない製剤と比較した場合に、ラットでのバイオアベイラビリティが約 30 倍以上である、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の製剤。

図面

図 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02006

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ A61K38/05, A61K38/06, A61K47/14, A61K9/48, A61K9/107

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ A61K38/05, A61K38/06, A61K47/14, A61K9/48, A61K9/107

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
WPIDS (STN), REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 60-23326, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 5 February, 1985 (05. 02. 85), Refer to the full text (Family: none)	1-8
Y	JP, 55-17328, A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 6 February, 1980 (06. 02. 80), Particularly refer to Table 1 (Family: none)	1-8
Y	WO, 94/08605, A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION), 28 April, 1994 (28. 04. 94), Refer to the full text & EP, 666752, A1 & JP, 8-502492, A	1-8
Y	WO, 94/08603, A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION), 28 April, 1994 (28. 04. 94), Refer to the full text & EP, 671929, A1 & JP, 8-502490, A	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
7 July, 1999 (07. 07. 99)Date of mailing of the international search report
21 July, 1999 (21. 07. 99)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02006

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO, 98/08867, A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 5 March, 1998 (05. 03. 98), Refer to Claims ; Examples & AU, 9738680, A	1-8

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int. Cl⁸ A61K38/05, A61K38/06, A61K47/14, A61K9/48,
 A61K9/107

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ A61K38/05, A61K38/06, A61K47/14, A61K9/48,
 A61K9/107

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

WPIDS (STN), REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 60-23326, A (武田薬品工業株式会社), 5. 2月. 1985 (05. 02. 85), 全文参照 ファミリーなし	1-8
Y	JP, 55-17328, A (田辺製薬株式会社), 6. 2月. 1980 (06. 02. 80), 特に第1表参照 ファミリーなし	1-8
Y	WO, 94/08605, A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPO- RATION), 28. 4月. 1994 (28. 04. 94), 全文参照 & EP, 666752, A1 & JP, 8-502492, A	1-8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 07. 99

国際調査報告の発送日

21.07.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大宅 郁治

4C

9639

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 94/08603, A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION), 28. 4月. 1994 (28. 04. 94), 全文参照 & EP, 671929, A1 & JP, 8-502490, A	1-8
Y	WO, 98/08867, A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 5. 3月. 1998 (05. 03. 98), 請求の範囲, 実施例 参照 & AU, 9738680, A	1-8